

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektions-
krankheiten im Klinikum Charlottenburg (Prof. Dr. M. Alexander),
aus dem Betriebsärztezentrum der Siemens AG

Abteilungsbevollmächtigte Ärzte:

Dr. B. Deimel, Dr. B. Farschid und E. M. Hirschmann
und aus dem Städt. Behring-Krankenhaus
(Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Stolpmann)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN DURCHSEUCHUNGSGRAD AN ADENOVIREN BEI WERKTÄTIGEN EINES BERLINER BETRIEBES UND PATIENTEN EINES BERLINER KRANKENHAUSES

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eve-Marianne Hirschmann geb. Fritsch
aus Crossen an der Oder

1984

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit
Schwerpunkt Infektionskrankheiten im
Klinikum Charlottenburg (Prof. Dr. M. Alexander),
aus dem Betriebsärzteezentrum der Siemens AG
Abteilungsbevollmächtigte Ärzte:
Dr. B. Deimel, Dr. B. Farschid und E.M. Hirschmann)
und aus dem Städt. Behring-Krankenhaus
(Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Stolpmann)

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN DURCHSEUCHUNGSGRAD AN
ADENOVIREN BEI WERKTÄTIGEN EINES BERLINER BETRIEBES
UND PATIENTEN EINES BERLINER KRANKENHAUSES**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eve-Marianne Hirschmann geb. Fritsch
aus Crossen an der Oder

Referent: Prof. Dr. Meta Alexander
Korreferent: Prof. Dr. F. P. Schelp

Promoviert am 8.8.1984

Meinen Eltern
In Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	7
Problemstellung	9
Literatur	10
Zur Geschichte	10
Adenoviren	11
Epidemiologie und Klinik	13
Eigene Untersuchungen	17
Untersuchte Bevölkerungsgruppen	19
Untersuchungsmethode	20
Ergebnisse	21
Diskussion	31
Schlußfolgerung	34
Zusammenfassung	35
Literaturverzeichnis	37

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung
2	Physikalische Grundlagen
3	Chemische Grundlagen
4	Die menschliche Ernährung
5	Ernährungswissenschaften
6	Ernährung und Gesundheit
7	Eigene Untersuchungen
8	Interdisziplinäre Zusammenhänge
9	Ernährungswissenschaften
10	Ernährungswissenschaften
11	Ernährungswissenschaften
12	Ernährungswissenschaften
13	Ernährungswissenschaften
14	Ernährungswissenschaften
15	Ernährungswissenschaften
16	Ernährungswissenschaften
17	Ernährungswissenschaften
18	Ernährungswissenschaften
19	Ernährungswissenschaften
20	Ernährungswissenschaften

EINLEITUNG

PROBLEMSTELLUNG

Adenoviren sind in der Lage, pathogenetisch unterschiedliche Krankheitsbilder zu erzeugen. Besonders als Erreger von Infekten des Respirationstraktes wird ihnen ein bedeutender Stellenwert zugeschrieben (Bieling u. Gsell 1962), (Vivell u. Delbel 1961).

Um einen Überblick über die aktuelle epidemiologische Situation zu erhalten, eignen sich besonders Reihenuntersuchungen mittels der KBR, deren Vorteil gegenüber Virusisolierungen oder den übrigen serologischen Methoden (Neutralisationstest, Hämagglutinationshemmtest) in ihrer leichten Durchführbarkeit liegt.

Die vorliegende Arbeit dient dem Zweck, mittels der Komplementbindungsreaktion den Durchseuchungsgrad an Adenoviren bei zwei ausgesuchten Populationen der Berliner Bevölkerung festzustellen. Gleichzeitig wird versucht, Beziehungen zu stattgehabten fieberhaften Infekten aufzustellen. Um zwischen Resttitern nach durchgemachter Erkrankung und frischen Infektionen zu unterscheiden, sind Titerverlaufskontrollen durchgeführt worden.

GESCHICHTLICHES

Die ersten Adenoviren wurden im Jahre 1953 in Gewebekulturen von menschlichen Tonsillen und Rachenmandeln entdeckt (Rowe et al.). Schon während des zweiten Weltkrieges hatte Hilleman und Werner eine Virusinfektion der Luftwege klinisch vom sog. "Common cold"-Typ sowie der Influenzavirusinfektion abgegrenzt und einem vorläufig RI 67 (respiratory infection) genannten Erreger zugeschrieben. 1954 fanden die gleichen Forscher die Identität des komplementbindenden Antigens des RI-Virus mit dem des AD-Agens heraus, wobei AD für adenoid degeneration steht.

Ebenfalls 1954 wurden die soeben entdeckten Adenoviren als Gruppe von serologisch unterschiedlichen Gliedern mit gemeinsamem komplementbindenden Antigen definiert. (Huebner et al.)

Seit 1956 ist die Bezeichnung Adenoviren allgemein anerkannt (Enders et al.) Früher gebräuchliche Termini wie: AD-Virus ("adenoid degeneration" entsprechend dem cytopathogenen Effekt in Kulturen von Tonsillengewebe), RI-Virus ("respiratory illness"), APC-Virus ("adenoidal-pharyngeal-conjunctival") und ARD-Virus ("acute respiratory disease") wurden nun aufgegeben.

Die Forschung der folgenden Jahre brachte bis Februar 1981 die Klassifizierung der menschlichen Adenoviren in 37 Typen, die im Neutralisationstest unterschieden werden können. Das komplementbindende Antigen ist dagegen gruppenspezifisch (Johansson, Wigand, Wadell, Stalder et al.).

Wichtig ist, daß Adenoviren im Tierversuch onkogene Eigenschaften haben (Trentin et al. 1962), (Huebner et al. 1962), (Pereira et al. 1965) und daß der Erreger der Hundehepatitis ein Adenovirus ist (Carmichel 1959, Kapsenberg 1959, Heller 1960).

ADENOVIREN

Nach der heute gebräuchlichen Klassifikation zählen die Adenoviren zu den DNS-Viren.

Es handelt sich um eine große Gruppe, die beim Menschen und bei verschiedenen Tieren weit verbreitet ist. Aus diesem Grunde zählen die Adenoviren heute zu den bestuntersuchten Viren.

Allen Adenoviren gemeinsam ist eine gleiche Virusarchitektur: Der Durchmesser eines Virions beträgt zwischen 60 - 90 nm. Im Inneren befindet sich ein Doppelstrang von DNS, dieser ist umgeben von einem aus Protein bestehenden Kapsid in Ikosaederform mit 252 Kapsomeren (Horne et al. 1959).

Die Adenoviren sind resistent gegen Äther, relativ stabil in Kälte und labil gegenüber Hitze (Zerstörung bei 56°C in 30 Min.) (Pereira et al. 1963).

Adenoviren lassen sich in verschiedenen Gewebekulturen züchten und erzeugen dort einen cytopathogenen Effekt sowie häufig spezifische Zellkernveränderungen.

Sämtlichen Adenoviren mit Ausnahme der Typen, die bei Vögeln vorkommen, gemeinsam ist ein gruppenspezifisches Antigen, welches mit Hilfe der KBR nachgewiesen werden kann. Eine Typeneinteilung der Adenoviren erfolgt nach dem Wirt, bei dem sie isoliert wurden. Dieses typenspezifische Antigen wird vor allem durch den Neutralisationstest erfaßt.

Durch drei verschiedene Hämagglutinine können die Adenoviren in drei Untergruppen gegliedert werden.

Eine Übersicht über das Infektionsspektrum und Serotypen von Adenoviren (Wissensstand von 1972) gibt Tabelle 1:

Tabelle 1

natürlicher Wirt	Zahl	Bezeichnung
Mensch	31 Serotypen	unterteilt in 4* Untergruppen anhand der hämagglutinierenden Eigenschaften
Affe	18 Serotypen	unterteilt in 3 Untergruppen anhand der hämagglutinierenden Eigenschaften
Rind	7 Serotypen	Typ 1 und 2 im Darmtrakt Typ 3 onkogen für Hamster
Hund	1 Serotyp	Stamm Utrecht Erreger der Hundehepatitis
Schwein	4 Serotypen	Stamm 25 R u.a.
Maus	1 Serotyp	Stamm FL
Huhn	2 Serotypen	Stamm Celo, Stamm GAL ohne lösliche gruppenspezifisches Antigen

aus: Starke, G., Hlinak, P.: Grundriss der allgemeinen Virologie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1972)

* die auf die Einteilung nach Rosen (1960) zurückgehende 4. Untergruppe (Typen 12, 18 + 31) wird heute zur Untergruppe 3 gerechnet.

EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK

Die Adenoviren sind weltweit verbreitet und erzeugen pathogenetisch unterschiedliche Krankheitsbilder.

Eine Übersicht über die häufigsten durch Adenoviren hervorgerufenen Krankheitsbilder gibt Tabelle 2:

Tabelle 2

Krankheitsbild	Adenovirustyp		Bemerkungen
	häufig	seltener	
Pharyngo-conjunctivitis	3, 7, 7a, 14	1, 2, 5, 6, 8, 15	Sommerepidemien (Schwimmbäder) vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen
follikuläre Conjunctivitis	3, 7a	1, 2, 6, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 22	sporadisch, vorwiegend bei Erwachsenen
abakterielle Pharyngitis	1, 2, 3, 5		endemisch (Typen 1, 2, 3) epidemisch (Typ 3) beim Kleinkind
akute Respirationserkrankung	4, 7	1, 2, 3, 5, 6, 8, 14, 15, 19, 21	epidemisch in Truppenlagern, sporadisch bei der Zivilbevölkerung
atypische Pneumonie	3, 4, 7, 7a		sporadisch und während Epidemien von akuter Respirationserkrankung
Viruspneumonie	7a	1, 3	oft schwer verlaufende Pneumonien bei Säuglingen und Kleinkind (analog der Einschlusskörperpneumonie von Goodpasture)
Epidemische Keratoconjunctivitis	8	2, 3, 7, 7a, 9	Vor allem in Japan und USA in Industriebetrieben mit Cornealtraumen, kleine Epidemien in ophthalmologischen Stationen

aus: Gsell, O. und Mohr, W.: Infektionskrankheiten, Band I
Springer Verlag (1967)

Die Erstinfektion und natürliche Immunisierung findet in frühester Jugend statt (Adamczyk, B. 1972) (Kapsenberg, J. G. 1962) (Sterner, G. 1962).

Als Übertragungsmodus gilt an erster Stelle die Tröpfcheninfektion, seltener die Übertragung durch Wasser (Schwimmbäder) und die Schmierinfektion. Wichtig ist, daß ein enger Kontakt von Personen erforderlich zu sein scheint (Kinderhelme, Ferienlager, Kasernen, Schulen).

In den USA stellt aus diesem Grunde die durch Adenoviren hervorgerufene respiratorische Erkrankung ein wichtiges Problem in Rekrutenlagern dar (Rowe 1953, Hilleman 1955 und zahlreiche andere).

Die wichtigsten klinischen Symptome der Adenovirusinfektion bestehen in: Fieber, akutem Infekt der Luftwege und Conjunctivitis. Obwohl gewisse Adenovirustypen häufig mit gewissen klinischen Syndromen verbunden sind (siehe auch Tabelle 2), kommen doch auch viele Überschneidungen vor. Eine Übersicht über gesicherte und häufige ätiologische Zusammenhänge gibt Tabelle 3:

Tabelle 3

Syndrom	Adenovirustyp	
	häufig	seltener
akute respiratorische Erkrankung der Rekruten	4,7	3,14
pharyngoconjunktivales Fieber, pharyngitis	3	5,7,21
conjunctivitis	3,7	2,5,6,9,10
epidemische Keratokonjunctivitis	8	7

nach: Bernard, D., R. Dulbecco et al.: Microbiology

Die respiratorischen Erkrankungen durch die Typen 3,4,7 und 14, wie sie gehäuft in den USA bei Rekruten auftreten, können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der militärischen Kampfkraft führen, da sie in großer Zahl, 2 - 3 Wochen nach den Einberufungsterminen, auftreten. (Hilleman und Werner)

Hier mußten während eines einjährigen Beobachtungszeitraumes 10% von 58000 Rekruten wegen einer respiratorischen Erkrankung als Folge einer Adenovirusinfektion in ein Krankenhaus aufgenommen werden.

Meist handelt es sich bei der ARK nur um ein leichtes Influenzaartiges Krankheitsbild, in 10 - 12% der Fälle sollen auch röntgenologisch erkennbare Infiltrationen der Lungen vorhanden sein (Gsell 1957).

Hilleman fand 1957 bei den im Lazarett behandelten Rekruten etwa 15% atypische Pneumonien.

Die Pharyngitis oder das Pharyngo-Conjunctival-Fieber ähnelt klinisch dem ARK, wobei hier manchmal die Conjunctivitis ganz im Vordergrund stehen kann. Ausbrüche von Pharyngo-Conjunctival-Fieber spielen in Kinderheimen und Säuglingskrippen häufig eine Rolle (Gsell 1956) (Mumme 1956).

Die Conjunctivitis ist durch Augensekret ohne weiteres Übertragbar (Huebner 1955).

Eine Sonderstellung nimmt die epidemische Keratoconjunctivitis ein, die fast ausschließlich durch den Typ 8 verursacht wird und als Schwimmbadconjunctivitis oder auch in Industriebetrieben mit Mikrocomealtraumen epidemisch auftritt (Jawetz 1956, Mitsui 1957 und viele andere).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

UNTERSUCHTE BEVÖLKERUNGSGRUPPEN

Untersucht wurden in den Monaten IX - XI 1976 160 gesunde Werktätige der Siemens AG sowie 126 stationäre Patienten der Chir. Abt. des Städt. Behringkrankenhauses.

Bei den Werktätigen der Siemens AG wurde unselektiert, so wie sie zu den Einstell- bzw. Überwachungsuntersuchungen eintrafen, Serum für die Adeno-KBR abgezweigt und durch zusätzliche Befragung unwahrscheinlich gemacht, daß sie sich im Rekonvaleszentenstadium einer durchgemachten Adenovirusinfektion befänden. Naturgemäß war hier die Altersgruppe der 20- 45jährigen gut vertreten.

Um auch die älteren Bevölkerungsgruppen zu erfassen, wurde - wiederum unsortiert - Patientensera von stationären chirurgischen Patienten während desselben Zeitraumes untersucht, hier waren die 46- bis über 65jährigen gut vertreten.

Im ersten Falle handelt es sich um eine Population aus dem nördlichen Teil unserer Stadt, die durch den Kontakt am Arbeitsplatz als homogen anzusehen ist, bezüglich der Ansteckungsmöglichkeit mit Adenoviren. Im zweiten Falle sind bevorzugt Bewohner des Süden und Südwesten von Berlin vertreten, zufällig aus einer chirurgischen Indikation im gleichen Krankenhaus anwesend.

UNTERSUCHUNGSMETHODE

Es wurde in allen Fällen Venenblut entnommen, sofort eingefroren und im Landesmedizinaluntersuchungsamt die Komplexbindungsreaktion nach der Mikrotitermethode durchgeführt:

Ansatz 0,025 ml Patientenserum
 0,025 ml Antigen
 0,05 ml Komplement
 0,05 ml haem. System

Verwendet wurde ein Mischantigen - über Hela Zellen gezüchtet - aus den Typen 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10.

Als KBR-positiv wurden alle Reaktionen ab 1:10 gewertet. Bei allen fraglichen Fällen (Eigenhemmung) sowie positiven Titern wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

ERGEBNISSE

Untersucht wurden 286 Seren, davon reagierten 49 positiv, das entspricht einer Gesamtdurchseuchung von 17%. Auffallend war hier die hohe Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden untersuchten Kollektive. Der Durchseuchungsgrad betrug bei den Werkträgern der Siemens AG 18%, bei den stationären Patienten des Behring-Krankenhauses 16%. Eine Übersicht über die gewonnenen absoluten und prozentualen Zahlen gibt Tabelle 4.

Bei der Aufschlüsselung nach Altersgruppen zeigte sich wie erwartet bei den Werkträgern der Siemens AG eine stärkere mengenmäßige Beteiligung der jüngeren Jahrgänge, wohingegen bei den stationären Patienten des Behring-Krankenhauses die älteren Jahrgänge besser vertreten waren.

Tabelle 5 zeigt als Gesamtübersicht eine Gegenüberstellung der beiden Kollektive, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen.

Tabelle 4

Titer		Reagenten a	
negativ		237	
positiv	1 : 10	34	49
	1 : 20	13	
	1 : 40	2	

absolute Zahlen

Titer	Reagenten %	
negativ	83	100
positiv	17	

prozentuale Zahlen

Tabelle 5

GESAMTÜBERSICHT

Alter	stationär (Behring-Krh.)			Siemens		
	neg.	pos.	= %	neg.	pos.	= %
16-25	3	3	50	26	13	33
26-35	3	1	25	33	8	20
36-45	11	5	31	31	5	14
46-55	14	4	22	31	3	9
56-65	24	4	14	9	0	0
über 65	51	3	6	1	0	0
Summe	106	20	16	131	29	18

Es zeigt sich hier bei beiden Kollektiven eine ganz eindeutige Abhängigkeit des Durchseuchungsgrades vom Lebensalter, und zwar in dem Sinne, daß die höchsten Durchseuchungen bei der Altersgruppe 16 - 25 Jahre mit 33% bzw. 50% gefunden wurden und dann ein fast linearer Abfall zu den höheren Lebensaltern hin erfolgte.

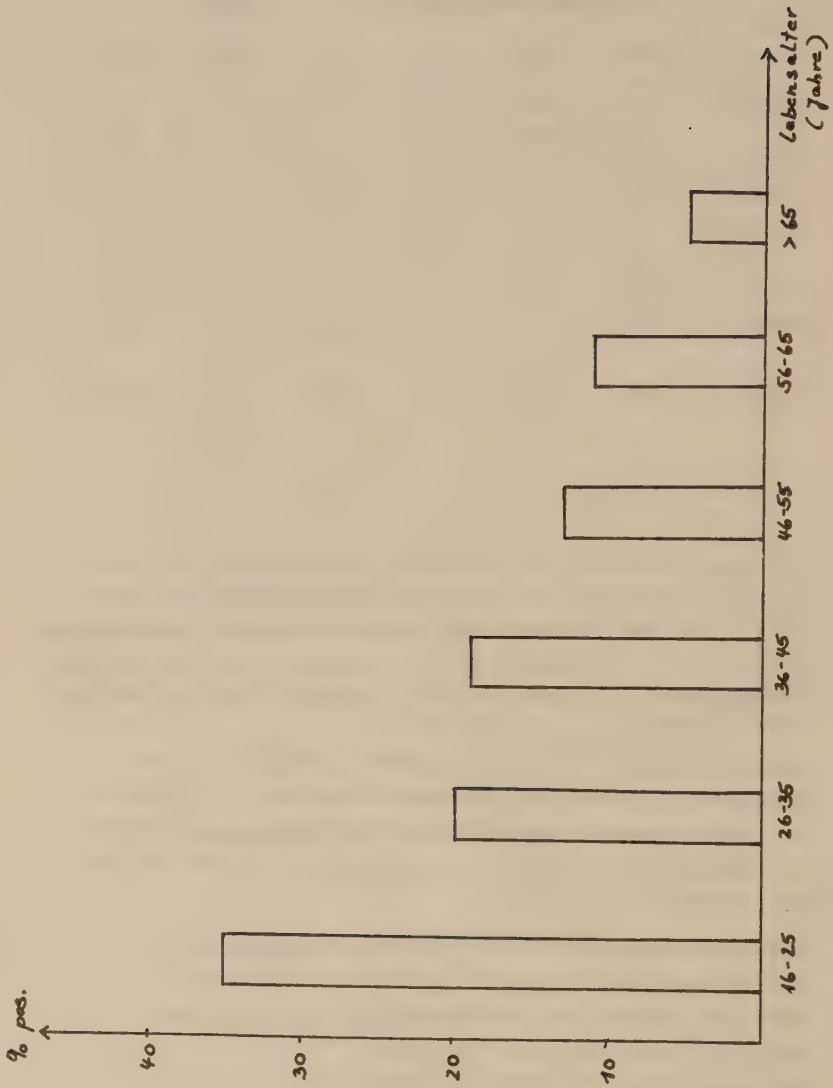
Da die Zellen, im Falle der Behring-Patienten mit Jüngeren, im Falle der Siemens-Probanden mit Älteren, zu gering besetzt sind (starke Überlappung der Konfidenzintervalle), wurde später nur noch in zwei Zellen (unter/über 45) geteilt.

Tabelle 6 zeigt den Anteil an Positivreagenten in Abhängigkeit vom Lebensalter bei allen Seren.

Tabelle 7 zeigt die Auflistung der Untersuchungsergebnisse nach zwei Altersgruppen.

Die Signifikanzrechnung für die Daten der Tabelle 7 ergab mit $\chi^2 = 8.67$ eine weniger als 5%ige Zufallswahrscheinlichkeit.

Tabelle 6



(Stiemens- und Behringsera zusammen)

	Behring			Siemens			Siemens + Behring		
	n	KBR pos	= % pos	n	KBR pos	= % pos	n	KBR pos	= pos %
16-45 Jahre	26	9	35 confidence intervall: 16,3-53,7	116	26	22 confidence intervall: 14,3-29,7	142	35	25 confidence intervall: 17,7-32,3
>45	100	11	11 confidence Intervall: 4,7-17,3	44	3	7 confidence intervall: (-0,7)-14,7	144	14	10 confidence Intervall: 5 - 15

Tabelle 7: Auflistung der Untersuchungsergebnisse in zwei Altersgruppen

Alle Angehörigen der Altersgruppe 16 - 25 Jahre der Siemens AG wurden nach Symptomen einer fieberhaften Infektion der Atemwege im letzten Halbjahr befragt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen den hier reichlich vertretenen positiven Adenotitern festzustellen.

Von den 12 Positivreagenten gaben 6 einen solchen Infekt in jüngster Zeit an, die übrigen 6 verneinten.

Tabelle 8 zeigt den Versuch, diese Ergebnisse im Vier-Felder-Test darzustellen und mit einer Sensitivitäts-Spezifitätsrechnung den diagnostischen Wert der Methode "KBR" zu beleuchten.

	Anamnese +	Anamnese -	
KBR +	4	6	a + b
KBR -	4	14	c + d
	a+c	b+d	

$$\text{Sensitivität} = \frac{6}{10} \times 100 = 60\%$$

$$\text{Spezifität} = \frac{14}{20} \times 100 = 70\%$$

$$\text{pos. Korrektheit: } \frac{6}{12} \times 100 = 50\%$$

$$\text{neg. Korrektheit: } \frac{14}{18} \times 100 = 77\%$$

Bei der Mehrzahl der Positivreagenten, die sich hierzu bereit fanden, wurde eine zweite Untersuchung vorgenommen, um mögliche Titeranstiege zu erkennen.

Von 15 mit 1:10 reagierenden Personen wurden bei der zweiten Untersuchung 7 in gleicher Höhe bestätigt, 6 zeigten einen Titer 0 und einer war auf 1:20 angestiegen.

Von 5 Personen, die einen Titer von 1:20 bei der Erstuntersuchung aufwiesen, wurden 3 bei der zweiten Untersuchung bestätigt, einer war auf 1:10 rückläufig.

Tabelle 9 zeigt die Übersicht die Titerbewegungen.

Übersicht Titerbewegungen

Titer	1. Untersuchung	2. Untersuchung
0	83	93
1 : 10	15	9
1 : 20	5	4

The diagram illustrates the transitions between titers from the first to the second investigation. Arrows indicate the direction and count of movements:

- From Titer 1:10 to Titer 0: 6 arrows
- From Titer 1:10 to Titer 1:10: 7 arrows
- From Titer 1:10 to Titer 1:20: 1 arrow
- From Titer 1:20 to Titer 0: 7 arrows
- From Titer 1:20 to Titer 1:10: 3 arrows

Da im Vergleich der beiden untersuchten Gruppen die stationären Patienten des Behring-Krankenhauses durchweg leicht höhere Titer bei allen Altersgruppen aufwiesen, wurde versucht, eine Erklärung dafür zu finden.

Angeregt durch die Arbeit D. Eichenlaubs (1982), der bei der ausländischen Bevölkerung - überwiegend den Türken - eine höhere Morbidität an Meningokokken-Meningitis fand, wurde dieser Aspekt im Falle der Adenovirus-durchseuchung näher untersucht: Der Ausländeranteil (überwiegend Türken) betrug bei der Siemensbelegschaft 20,6%, im Falle der Behring-Krankenhaus-Patienten 1,5%. Die Durchseuchung der bei Siemens tätigen Ausländer betrug 12%, bei den beiden Ausländern der stationären Patienten des Behring-Krankenhauses 0%.

Tabelle 10 zeigt eine Gegenüberstellung der beiden untersuchten Kollektive unter Berücksichtigung des Ausländeranteils: zur besseren Übersichtlichkeit werden nur noch 2 Altersgruppen gebildet.

Behring						Siemens	
Gruppe I bis 45 Jahre							
KBR neg (n)	pos(n)	= % pos	KBR neg (n)	pos (n)	= % pos		
17	9	30	90	26	22		
		ohne Ausländer					
"	"	"	59	23	28		
Gruppe II über 45 Jahre							
89	11	11	41	3	7		
		ohne Ausländer					
"	"	"	40	3	7		

Tabelle 10

DISKUSSION, SCHLUSSFOLGERUNG UND ZUSAMMENFASSUNG

DISKUSSION

Der gefundene Gesamtdurchseuchungsgrad von rd. 17% steht im Einklang mit Angaben der Weltliteratur. (Kamiya u.a. fanden 1961 in Japan 16% komplementbindende Antikörper gegen Adenoviren.) (H. Brunnemann u.a. fanden im ostthüringischen Raum 1967 10%, 1968 15%, 1969 24,8% und 1970 8,2% Adenopositive Befunde.)

Die beiden untersuchten Kollektive glichen sich stark mit einer Gesamtdurchseuchung von 16% bzw. 18% sowie auch nach Gliederung in Altersgruppen. Hier fand sich ein kontinuierlicher Abfall des Durchseuchungsgrades zu den höheren Jahrgängen hin. Diese Daten waren statistisch signifikant (95%-Niveau). Die Siemens-Population wies im Vergleich zu den Behring-Patienten eine durchweg niedrigere Durchseuchungszahl auf, nach Herausnahme der Ausländer aus den beiden Kollektiven näherten sich die prozentualen Ergebnisse noch mehr.

Bei der Aufschlüsselung in Altersgruppen fand sich ein kontinuierlicher Abfall des Durchseuchungsgrades zu den höheren Altersgruppen hin.

Diese Tatsache ist aus der Weltliteratur schon bekannt (Kamiya u.a. 1961) (H. Brunnemann u.a. fanden 1965 bis 1970, daß 36 - 50% der Adenoviruserkrankungen in der Altersgruppe 0 - 5 Jahre zu finden sind, es folge dann ein kontinuierlicher Abfall bis zu etwa 10% bei den 20 - 30jährigen.

Nach E. Jawetz u.a. bilden Kinder in den ersten 6 Lebensmonaten komplementbindende Antikörper gegen Adenoviren. Ältere Menschen mit neutralisierenden Antikörpern können jedoch häufig vollständig negative Komplementbindungsreaktionen auf Adenoviren zeigen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Huebner et al. 1954.

Die Tatsache, daß komplementbindende Antikörper gegen Adenoviren nach Jahren wieder verschwinden können, steht im Gegensatz zu den Erfahrungen mit anderen Infektionskrankheiten; So fand Eng 1967 (zit. nach Sage, M.) mit zu-

nehmendem Alter einen Anstieg der positiven KBR gegen *Mykoplasma-Pneumoniae*. Auch nach Alexander, M., L. Putzmann, U. Rühl und U. Rumpf steigt der Durchseuchungsgrad bei Herpes simplex-Infektionen, Ornithose und Toxoplasmose mit zunehmendem Alter an.

Die gefundenen Titerhöhen, die sich zumeist auf die Verdünnungen 1:10 und 1:20, in 2 Fällen auf 1:40 beliefen, und auch die Tatsache, daß bei der Kontrolluntersuchung kein signifikanter Titeranstieg gefunden wurde, lassen den Schluß zu, daß keiner der untersuchten Probanden sich im Zustand einer akuten Adenovirusinfektion befand, sondern daß alle gefundenen Titer Durchseuchungstitern nach früher stattgehabter Adenovirusinfektion sind.

Dementsprechend ergab die Befragung nach stattgehabten Symptomen einer akuten Adenovirusinfektion in jüngstem Zeitraum keine Koinzidenz zwischen Symptombekundung und positivem Titer.

Der Ansatz des Vier-Felder-Testes ergab für die KBR als Diagnostikum zur Findung der Diagnose "Adenovirusinfektion" eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 70% sowie eine positive Korrektheit von 50%. Das ist zwar etwas weniger als unseren klinischen Erfahrungen entsprechend, andererseits sind die anamnestischen Angaben "Husten, grippaler Infekt, Conjunctivitis" auch nicht nur für eine Adenovirusinfektion symptomatisch.

Ein Vergleich der Durchseuchung der Ausländer (überwiegend Türken) zeigt, daß diese mit gesamt 12% niedriger durchseucht sind als die deutsche Bevölkerung. Dies mag auf den ersten Blick befremdlich erscheinen, wenn man bedenkt, daß die ausländische Bevölkerung in Berlin besonders engem Wohnkontakt ausgesetzt ist und außerdem besonders die jüngeren Jahrgänge hier überproportional vertreten sind, wird aber vielleicht dadurch verständlich, wenn man berücksichtigt, daß Adenovirusinfektionen in aller Regel in frühester Jugend erworben werden, und zwar hier wieder bei engem Kontakt in Kinderheimen, Kindergärten und militärischen Einheiten.

Nun stammen besonders die türkischen Gastarbeiter Überwiegend aus ländlichen Gegenden, wo die Aufzucht der Kinder in der Familie stattfindet, wohingegen in Berlin die Kindergartenbetreuung der Kinder schon eine längere Tradition hat.

Auch der Vergleich der Durchseuchung der deutschen Bevölkerung eines dicht besiedelten Bezirkes (Siemensstadt) mit der des Bezirkes mit der geringsten Einwohnerdichte (Zehlendorf) ergibt bei beiden annähernd gleiche Durchseuchungsgrade von 28% bzw. 30% bei den bis 45jährigen und von 7 - 11% bei den älter als 45jährigen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der bei uns gefundene hohe Gesamtdurchseuchungsgrad von 17% zeigt uns, daß auch bei der Berliner Bevölkerung Erkrankungen an Adenoviren häufig vorkommen. Besonders die jüngeren Jahrgänge sind mit über 30% durchseucht, während sich bei den über 60jährigen komplementbindende Antikörper gegen Adenoviren nur noch in 0 - 6% der Fälle finden.

Die Tatsache, daß komplementbindende Antikörper gegen Adenoviren jenseits des 40. Lebensjahres häufig wieder verschwinden, ist die Erklärung für die Abnahme des Durchseuchungsgrades bei den höheren Jahrgängen.

Dies steht im Einklang mit der Weltliteratur.

Aus diesem Grunde kann der Methode der KBR als alleinigem diagnostischem Mittel bei epidemiologischen Analysen oder auch in der Krankheitsdiagnostik nur eine bedingte Aussagefähigkeit zuerkannt werden.

Offenbar spielen Infektionen mit Adenoviren bei der ausländischen Bevölkerung (hier überwiegend Türken) auch eine größere Rolle. Es wurde hier im Vergleich zur deutschen Bevölkerung ein deutlich geringerer Durchseuchungsgrad gefunden. (12%)

Eine Erklärung hierfür könnte die meist ländliche Abstammung der Gastarbeiter sein, wo der für die epidemische Ausbreitung der Adenoviren notwendige enge Kontakt von größeren Menschengruppen, speziell in Kinderheimen, Tageskrippen, kaum vorkommt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit diente dem Zweck, den Durchseuchungsgrad bei einigen Vertretern der Berliner Bevölkerung an Adenoviren mittels der KBR festzustellen.

Es wurden in den Monaten 9 - 11 1976 286 Personen auf komplementbindende Antikörper gegen Adenoviren untersucht, und zwar 160 gesunde Werktätige der Siemens AG sowie 126 Patienten des Städt. Behringkrankenhauses.

Der Gesamtdurchseuchungsgrad betrug 17%.

Es fand sich eine hohe Übereinstimmung der strukturell unterschiedlichen beiden Kollektive von 16 bzw. 18% KBR-positiven Befunden.

Die Höhe der gefundenen Titer und das Ergebnis der Kontrolluntersuchung ließen den Schluß zu, daß in dem untersuchten Personenkreis lediglich Durchseuchungstitler gefunden wurden.

Eine höhere Morbidität der ausländischen Bevölkerung - wie sie zum Beispiel D. Eichenlaub bei der Meningokokken-Meningitis fand - konnte im Falle der Adenoviruserkrankungen bei uns nicht festgestellt werden.

Eine höhere Durchseuchung der Probanden aus dem dichter besiedelten Bezirk Siemensstadt im Vergleich zu dem Bezirk mit der geringsten Wohndichte Zehlendorf konnte nicht festgestellt werden - es kam im Gegenteil durch den höheren Ausländeranteil, der mit 12% einen geringeren Gesamtdurchseuchungsgrad aufwies, zu einer leichten Erniedrigung der Durchseuchungszahlen Siemensstadt gegenüber Zehlendorf.

Eine Aufschlüsselung nach Altersgruppen ergab bei beiden Kollektiven übereinstimmend und statistisch signifikant

eine reziproke Abhängigkeit des Durchseuchungs-
grades vom Lebensalter.

Alle gefundenen Ergebnisse stehen im Einklang mit den
Veröffentlichungen anderer Autoren.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adamczyk, B.,
G. Adamczyk,
F.L. Schlesinger
Ergebnisse einer virologischen
Langzeitstudie in einem Kinder-
dauerheim.
Dtsch. Ges. Wesen 27 (1972), H. 42

2. Alexander, M.
H. Raettig
Infektions-Fibel
Georg Thieme Verlag 1968

3. Alexander, M.,
Putzmann, L.,
Rühl, U.,
S. Rumpf
Untersuchungen über den Durch-
seuchungsgrad an Herpes simplex,
Ornithose und Toxoplasmose bei
der Berliner Bevölkerung
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79
1427-9 (1973)

4. McAllister, R.M.,
R.V. Gilden,
M. Green
Adenoviruses in human cancer
Lancet 1 831-3 (Apr.1972)

5. Alwen, J.
Antibodies to adenovirus in
patients with infectious hepa-
titis
Lancet 1 1452-3 (June 1973)

6. D'Angelo, L.J.
J.C. Hierholzer,
R.C. Holman,
J.D. Smith
Epidemic keratoconjunctivitis caused
by adenovirus type 8: epidemiologic
and laboratory aspects of a large
outbreak.
Am. J. Epidemiol. 113 (1) 44-9
(1981)

7. D'Angelo, L.J.,
J.C. Hierholzer,
R.A. Keenlyside
L.J. Anderson,
W.J. Martone
Pharyngoconjunctival fever caused
by adenovirus type 4: Report of a
swimming pool-related outbreak with
recovery of virus from pool water
J. Infect. Dis. 140 (1) 42-7
(Jul.79)

8. Bauer, H.,
R. Wigond
Eigenschaften der Adenovirus-
Hämagglutinine
Zschr. f. Hyg. 149 96-113 (1963)

9. Baumeister, H.G.,
Balks, H.G.,
Maass, G.
Elektronenmikroskopischer
Direktnachweis von Viruspartikeln
bei Gastroenteritis im Säuglings-
und Kleinkindesalter.
Klin. Wochenschr.: 54/9 445-448
(1976)

10. Bernard, D.,
R. Dulbecco,
H.N. Eisen,
H.S. Ginsberg,
W.B. Wrod Jr.
Microbiology
Second edition
Harper International Edition

11. Brunnemann, H.,
R. Heise,
T. Umland,
A. Stelzner,
M. Hartmann
Epidemiologische und antigenetische
Untersuchungen zu Fragen der Aussage-
fähigkeit der Adenovirus-KBR
Z. ges. Hyg. 17 690-5 (Sept. 1971)

12. Burns, R.P.,
M.H. Potter
Epidemic keratoconjunctivitis due to
adeno virus type 19
Trans. Am. Ophthalmol. Soc.
Vol. 73 555-63 (1976)

13. Chanock, R.M.
Impact of adenoviruses in
human disease
Prev. Med., 3/4 466-472 (1974)

14. Chiba, S.,
M. Umetsu,
I. Yamanaka et al.
An outbreak of epidemic kerato-
conjunctivitis due to adenovirus
typ 8 in a babies home
Tohoku J. Exp. Med. 119/2 159-163
(1976)

15. Lawson, C.R.,
P. Witcher,
N.J. Schmidt
Acute hemorrhagic conjunctivitis
J. Am. Med. Assoc. 230/5 727-728
(1974)

16. O'Day, D.M.
B. Guyer,
J.C. Hierholzer et al.
Clinical and laboratory evaluation
of epidemic keratoconjunctivitis due
to adenovirus types 8 and 19
Am. J. Ophthalmol. 81/2 207-215
(1976)

17. Eichenlaub, D.
Untersuchung sozialer Faktoren
der Meningokokken-Meningitis in
Berlin 1976 - 1980
Inaugural-Dissertation Berlin 1982

18. Enders, J.F.,
J.A. Bell,
J.H. Dingle,
T. Francis Jr.
M.R. Hilleman,
R.J. Huebner,
A.M.M. Payne
Adenoviruses: group name proposed
for new respiratory-tract viruses
Science 124, 119 (1956)

19. Evans, A.S.
Viral Infections of Humans
Epidemiology and Control
Plenum Medical Book Company
New York and London (1978)

20. Fedukowicz, H.B.
External Infections of the eye
Appleton-Century-Crofts/New York
(1978)

35. James, A.G.,
W.R. Lang,
A.V. Liang,
R.J. Mackay,
M.C. Morris,
J.N. Newman,
D.R. Osborne,
P.R. White
Adenovirus type 21 bronchopneumonia
in infants and young children
J. Pediatr. 95(4) 530-3 (1979)
36. Jawetz, G.,
J.C. Melnick,
E.A. Adelberg
Medizinische Mikrobiologie
Fünfte Auflage (1977)
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-
New York
37. Johansson, M.E. et al.
Direkt identification of enteric
adenovirus, a candidate new
serotype, associated with infantile
gastroenteritis
J. Clin. Microbiol. 1980 Jul;
12(1) 95-100
38. Kamiya, S.
Fukuoka Igraku Zass
52 62+69 (1961)
39. Kaufmann, G.,
T. Wegmann,
M. Rentsch,
E. Wiesmann
Lungeninfiltrate bei Adeno-
virusinfektionen
Schweiz. med. Wschr. 89 882 (1959)
40. Knopf, H.L.S.,
J.C. Hierholzer
Clinical and immunologic responses
in patients with viral keratocon-
junctivitis
Am. J. Ophthalmol. 80/4 661-672 (1975)

41. Koprowski, C.I.,
H. Koprowski
Viruses and Immunity
Academic Press, Inc.
New York San Francisco London
(1975)
42. Kurstak, E.
Ch. Kurstak
Comparative Diagnosis of Viral
Diseases
Vol. II
Academic Press New York
San Francisco London (1977)
43. Levandowski, R.A.,
M. Rubenis
Nosocomial conjunctivitis caused
by adenovirus type 4.
J. Infect. Dis. 143(1) 28-31
(1981)
44. Lintzenmeier, G.,
E. Kuwert,
D. Hantschke
Bakterien - Viren - Pilze
Urban & Schwarzenberg
München - Berlin - Wien 1973
45. Madharan, H.N. et al
Survey of adenovirus and respiratory
syncytial virus antibodies
in Pondicherry area - south India
Indian J. Path. Microbiol. 18(3)
193-9 (Jul. 1975)
46. Martone, W.J.,
J.C. Hierholzer,
R.A. Keenlyside,
D.W. Fraser,
L.J. D'Angelo,
W.G. Winkler
An outbreak of adenovirus type 3
disease at a private recreation center
swimming pool
Am. J. Epidemiol. 111(2) 229-37 (1980)

47. Morenz, J.,
H. Hudemann,
L. Döhner
Prinzipien der standardisierten
Komplementbindungsreaktion
Z. ges. Hyg. 10 219-229 (1964)
48. Mukai, N.,
S. Kobayashi,
M. Oguri
Ultrastructural Findings in
Medulloepitheliomatous neoplasms
Induced by Human Adenovirus 12 in
rodents
Acta neuropath. (Berl.) 78 293-304
(Jan. 1974)
49. Numazaki, J.,
N. Yano,
M. Iheda et al.
Adenovirus infection in intussus-
ception of Japanese infants
Jpn. J. Microbiol. 17/1 87-89 (1973)
50. Osborne, D.,
P. White,
Radiology of Epidemic Adenovirus 21
infection of the lower respiratory
tract in infants and young children.
Ajr. 133(3) 397-400 (Sep. 1979)
51. Pereira, H.G.,
Rüd. Huebner,
H.S. Ginsberg
J. von der Veen
A short description of the
adenovirus group
Virology 20 613-620 (1963)
52. Poste, G.,
L.N. Garth
Virus infection and the cell
surface
Vol. 2
North-Holland Publishing Company
Amsterdam - New York - Oxford
(1977)
53. Prince, R.L.
Evidence for an aetiological role
for adenovirus type 7 in the
mesenteric adenitis syndrome
Med. J. Aust. 2(2) 56-7 (1979)

54. Richmond, S.J.
E.O. Caul,
S.M. Dunn,
C.R. Ashley,
N.R. Seymour
An outbreak of gastroenteritis in
young children caused by adenoviruses
Lancet, 1 (8127) 1178-81 (Jun. 79)
55. Sage, M.
Zur Epidemiologie von
Mycoplasma Pneumoniae
Inaugural Dissertation
Berlin 1974
56. Sanders, K.D.
Adenovirus meningoencephalitis
Pediatrics, 61/2 291-293 (1978)
57. Schempp, H.
Zum Verhalten von Adenoviren bei
Mensch und Tier
FU Berlin humanmed. Diss. 1971
58. Sellivanov, A.A.,
T.P. Kovaleva
A.A. Smorodintsev
Specific Humoral Immunity
among volunteers with experimental
adenovirus infection
59. Spence, D.
G. Kenny,
F.R. McLure
L.E. Mac Farlane,
R.G. Sommerville
The preparation of an antiserum
to adenovirus group (hexon)
antigen to be used per immuno
fluorescent detection of infection
with different adenoviruses
60. Stalder, H. et al.
New human adenovirus (candidate
adenovirus type 35) causing fatal
disseminated infection in a renal
transplant recipient
J. Clin. Microbiol. 6(3) 257-65
(Sept. 1977)

61. Starke, G.
P. Hlinak
Grundriß der allgemeinen Virologie
Gustav Fischer Verlag
Stuttgart (1972)
62. Vorlaender, K.O.
Praxis der Immunologie
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1976)
63. Stasiuk, R.M.
I.F. Robertson
Adeno-viral kerato-conjunctivitis
Aust. J. Ophthal. 9/1 55-58 (1981)
64. Shutton, R.N.
H.J. Pullen
P. Blackledge
E.H. Brown
L. Sinclair
P.N. Swift
Adenovirus Type 7: 1971-74
Lancet, 2 (7993) 987-98 (Nov. 76)
65. Taylor, J.W.,
J.W. Chandler,
M.K. Cooney
Conjunctivitis due to adenovirus
type 19
J. Clin. Microbiol. 8/2 209-213 (1978)
66. Tullo, A.B.
P.G. Higgins
An outbreak of adenovirus
keratoconjunctivitis in Bristol.
Br. J. Ophthalmol, 63(9) 621-6
(1979 Sep.)
67. Vastine, D.W.
C.E. West,
H. Yamashiroya,
R. Smith,
D.D. Saytan
D.I. Gieser,
M.A. Mufson
Simultaneous nosocomial and
community outbreak of epidemic
keratoconjunctivitis with types
8 and 19 adenovirus.
Trans. Am. Acad. Ophthalmol
Otolaryngol. 81(5) 826-40

68. Wadell, G.,
T.M. Varsanyi,
A. Lord,
R.N. Sutton
Epidemic outbreaks of adenovirus
with special reference to the patho-
genicity of adenovirus genome
type 7b.
Am. J. Epidemiol. 112(5) 619-28
(1980 Nov.)
69. Wadell, G. et al.
Characterization of candidate adeno-
virus 37 by SDS-polyacrylamide gel
electrophoresis of virion poly-
peptides and DNA restriction site
mapping
J. Med. Virol. 1981, 7(12) 119-25
(
70. Wiesmann, E.:
Die spezifische Laboratoriums-
diagnostik bei Adenovirusinfektionen
Schweiz. Med. Wschr. 89 887-88 (1959)
71. Wigand, R.,
P. Bruch,
S. Trauzettel,
R. Sundmacher
Virologische Diagnose der
epidemischen Keratokonjunktivitis.
(Virological Diagnosis of
epidemic keratoconjunctivitis)
(Author's Transl.)
Zentralbl. Bakteriол. (Orig. A)
245(3) 395-408 (1979)
72. Wigand, R. et al.
New human adenovirus
(candidate adenovirus 36),
a novel member of subgroup D
Arch. Virol. 1980 64(3) 225-33
73. Zweighaft, R.M.,
J.C. Hierholzer,
J.A. Bryan
Epidemic keratoconjunctivitis at
a vietnamese refugee camp in Florida.
Am. J. Epidemiol. 106(5) 399-407
(Nov. 1977)

An dieser Stelle möchte ich Frau Prof. M. Alexander für die freundliche Überlassung des Themas und Betreuung der Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Henze und den Damen des Medizinaluntersuchungsamtes II für ihre Bereitschaft, die Seren zu untersuchen.

Frau Dipl. Ing. Katharina Schmidt vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation unter der Leitung von Prof. G. Fuchs danke ich sehr herzlich für Ihre Beratung in Statistikfragen.

LEBENS LAUF

Am 17. August 1944 wurde ich, Eve-Marianne Hirschmann, geb. Fritsch, als erstes Kind des Arztes Dr. Günter Fritsch und seiner Ehefrau, der Ärztin Ilse, geb. Axhausen, in Crossen an der Oder geboren.

Erzogen wurde ich mit meinen drei Geschwistern im Elternhaus.

Meine Grund- und Oberschulzeit absolvierte ich an der St. Marien-Schule in Berlin-Neukölln, wo ich im März 1963 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1963 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und bestand im August 1969 das Ärztliche Staatsexamen.

Nach einjähriger Medizinalassistententätigkeit erhielt ich im August 1970 die Approbation als Arzt.

Ebenfalls im August 1970 heiratete ich den Arzt Dr. Gert-Heinz Hirschmann.

Nach vierjähriger Tätigkeit auf einer Inneren Abteilung eines Berliner Versorgungskrankenhauses wechselte ich 1974 in die Fachrichtung Arbeitsmedizin und erhielt 1976 von der Ärztekammer Berlin die Zusatzbezeichnung "Arbeitsmedizin"

In den Jahren 1977, 1978, 1981 und 1983 wurden unsere vier Kinder geboren.

Seit 1.1.1984 bin ich als praktische Kassenärztin niedergelassen.

Berlin, Juli 1984

